

## TITULO: Nusinersen para Atrofia medular espinal (AME)

### RESUMEN para la Toma de Decisión:

**Contexto:** La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular hereditaria (autosómica recesiva) caracterizada por la afectación de las células del asta anterior de la médula espinal (neuronas motoras), que cursa con debilidad proximal simétrica y atrofia progresiva de los grupos musculares. Las alteraciones con que cursa la enfermedad son causados por la alteración (ausencia o mutación) en el gen Survival Motor Neuron 1 (SMN1), localizado en la región cromosómica 5q1. El gen SMN1 produce una proteína completa y funcionante mientras que en el gen SMN2 solo un 50% del transcripto es completo. Esta disminución de cantidad de proteína SMN en las neuronas motoras las hace más sensibles y proclives a su degeneración y muerte. El diagnóstico diferencial de la AME es muy importante, dado que existen varias patologías que afectan las motoneuronas de cuadro similar. El test diagnóstico a implementar en un paciente con sospecha de AME es la prueba que evalúa la delección del gen SMN. No existe tratamiento curativo para la AME y solo se dispone de tratamiento sintomático, fisio-kinesioterápico para retrasar la progresión de la enfermedad y sus efectos discapacitantes, y el tratamiento de sostén por sus complicaciones, especialmente ventilatorias. Desde el año 2017 se cuenta con una droga, motivo de este informe. La AME presenta una incidencia mundial descrita entre 1/11.000 nacimientos y una tasa de portadores del gen entre la población 1/35 y 1/50 **Objetivo:** Evaluar eficacia y seguridad de Nusinersen en el tratamiento de la AME. Establecer una recomendación sobre cobertura de la tecnología en la patología indicada. **Metodología:** Se formuló una pregunta P.I.C.O. con la siguiente población como foco: pacientes con diagnóstico genético de AME, comparador, tratamiento de sostén, resultados, Sobrevida global, sobrevida libre de requerimiento de ventilación asistida permanente (VNI por más de 16 hs diarias o traqueostomía), mejoría de las habilidades motoras (hitos motores). Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones en idiomas inglés y español. Se priorizó en ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas, metanálisis, Guías de práctica clínica e Informes breves o completos de T.S y Políticas de Coberturas del país y región. Con la evidencia recolectada se solicitó a un grupo revisor, la calidad de la evidencia según metodología GRADE. **Resultados:** Se hallaron 4 estudios, todos ellos financiados por el productor de la tecnología. Se seleccionaron dos estudios por tratarse de ensayos fase III aleatorizados (ENDEAR y CHERISH). Se halló también los documentos de las agencias tales como EMA, FDA y NHS, así como resultados de las políticas de cobertura de países de la región y disposición de autorización de ANMAT. En el estudio ENDEAR (AME tipo 1), la calidad para los desenlaces CRITICOS como son Escala Motora HINE, Sobrevida libre al evento, Muerte y Respondedores CHOP Intended, Muerte o necesidad de asistencia respiratoria mecánica, eventos adversos totales y eventos adversos severos es MODERADA. Las razones del grupo calificador fueron entre otros aspectos,

que no se reporta enmascaramiento, el sponsor participa en todas las etapas del proceso, incluido el análisis de los datos, la terminación anticipada del estudio. Para los desenlaces IMPORTANTES como Necesidad de Asistencia Ventilatoria es BAJA. En el estudio CHERISH (AME tipo 2), la calidad para los desenlaces CRITICOS como son el cambio en el puntaje de la escala HFSME, la cantidad de niños que adquieren capacidad para pararse sin apoyo y la cantidad de niños que es capaz de caminar, es MODERADA; y para los desenlaces considerados IMPORTANTES, tales como, la mejora en el puntaje de más de 3 puntos en la escala HFSME, la evidencia es MODERADA. Para los desenlaces IMPORTANTES como la adquisición de una o más pautas motoras según escala WHO y el cambio en la escala RULM, la evidencia es MODERADA. El costo de administración en el primer año de tratamiento ascendería a 750.000 USD, lo que equivale a \$ 45 millones por paciente/por año. Esto representa el 15% de todo el presupuesto anual del Hosp. Notti en Bienes y Servicios, y el 12% del presupuesto del mismo hospital para Bienes Corrientes (en el que incluye medicamentos, nutrición, laboratorio, y demás insumos para la atención de los pacientes). **Conclusiones:** El COPTeS considera que la evidencia de autorización de la TS Nusinersen, es insuficiente como evidencia de cobertura, ya que se trata de una droga catastrófica para el sistema de salud, por su impacto negativo en la equidad y en la salud pública, tal como lo muestran las políticas de cobertura de países con alto grado de compromiso social y sanitario con los derechos de acceso a la salud de toda la población asistida. Los pacientes con AME tipo 1 con cobertura del sistema estatal de la salud deben recibir el mejor cuidado establecido en las normas de consenso y tratamiento de la AME tipo1, asegurando todas las necesidades y demandas que ellos y sus familias presenten y que el sistema estatal de la salud puede brindar sin poner en riesgo la cobertura de salud de los demás asegurados.

**Todos los autores de este informe declaran no tener conflictos de interés con la tecnología analizada.**

Fecha de realización: septiembre 2019.

Fecha de aprobación: 17-09-19. Versión. 01-19.